



TITLE:

DNAにおける塩基配列の構造とダイナミクス(秩序化過程における協力と乱れ-その動力的研究-(第2回),科研費研究会報告)

AUTHOR(S):

武野, 正三; 本間, 重雄

CITATION:

武野, 正三 ...[et al]. DNAにおける塩基配列の構造とダイナミクス(秩序化過程における協力と乱れ-その動力的研究-(第2回),科研費研究会報告). 物性研究 1984, 43(2): 31-39

ISSUE DATE:

1984-11-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/91485>

RIGHT:

DNA における塩基配列の構造とダイナミクス

京都工芸繊維大学工学部 物理教室
名古屋大学工学部応用物理学教室

武野正三
本間重雄

§1. はじめに

DNA の構造は 30 年より以前に Watson-Crick により明らかにされ、それにより今日の分子生物学の基礎が築かれた。この時明らかにされた構造は所謂 B-form と稱されるものであるが、其後、より精密なる X 線解析により、B-form 以外にも、A-form, Z-form 等の構造が存在し得ることになった。それ等の中でも、Z-form は左巻きのらせん構造と云う通常の DNA の構造とは著しく異なる形態を持つ。この DNA の構造の多様性は、その構造に関して、平均的、全体的な側面をみたものであるが、DNA の重水素化置換の実験より、その構造には、局所的にも B-form の理想形からずれた構造が存在することにより明らかになってくる。即ち、denaturation temperature より離れた温度領域で、DNA 中の水素が溶媒の水素と置換されることを示されてくるが、これは、水素結合を以てする塩基配列に於て、水素結合が所々切れ、局所的にそのものをゆるんだ状態 (open state) が存在し得ることを示している。このように、DNA に於ては、global にも、local にも、多様な構造が存在し得ることが次第に明らかになってくるが、このような構造の多様性は生体の機能とも何等かのかかわり合いを持つているのではないかと予測される。

生物学的に重要な生体の基本要素である生体高分子材料、DNA や蛋白質の構造やダイナミクスを物理的立場から考察するこゝに意味があると考えれば、その場合の基本となるポイントは何か。それは非線型性, *discreteness*, 非周期性等ではないだろうか。ここで、非線型性と *discreteness* が問題の本質であるという問題意識から、DNA における多様な局所的構造の存在の可能性とそれに関するダイナミクスを論ずることにする。

§2. 塩基回転子モデル

問題の考察に於て、我々は次の基本仮定を用いる：(1) 塩基の構造とダイナミクスは DNA の構造とダイナミクスに於て本質的である、(2) 塩基の位置のゆがみは *hane* が helical axis に固定されている点のまわりの回転運動により生じる部分が最も大きなものである、(3) このような回転運動の自由度を考察することにより問題の本質則様相が理解できること、(4) このような塩基の位置のゆがみは、それが半程度大きくなるに水素結合の切断を主として、このことによりゆるみな様々な構造の局所的ゆがみを生ずること、このような塩基回転子モデルは、それ自体、DNA における分子の運動の自由度の極く一部分を抽出したものであるが、このモデルを用いた塩基の構造、ダイナミクスは古典力学におけるコマの運動の複雑さから着想されるように、一般的には甚だ複雑である。この場合、塩基の回転運動は、主としてヘリクス軸に垂直な面内で起ると考えると(実際このことが確かであり、これは DNA の構造から予測される)

問題の取扱いは大分楽になる。

B-form DNA の構造の概略を Fig. 1 に示す。水素結合をした塩基は、内向きの矢印の対で示される。Fig. 2 に示されるように、点 P_n, P'_n を n 番目の塩基対が strand S および S' に固定される点とする。 P_n, P'_n の座標はそれぞれ $(\cos n\varphi_0, \sin n\varphi_0, z_{0n})$ および $(\cos(n\varphi_0+\pi), \sin(n\varphi_0+\pi), z_{0n})$ ($\varphi_0 = 2\pi/10$) である。ここに、簡単のために、図における円の半径 a を単位の長さにとっている。いま、矢印即ち、塩基分子の長さ l とすると、inter-strand base-base 相互作用は矢の頭 A_n, A'_n の距離の二乗で表わされるものとして、この相互作用をスピン-スピン相互作用

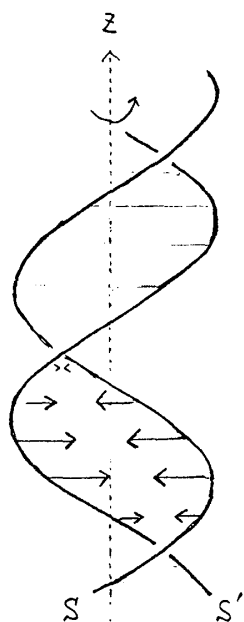


Fig. 1.

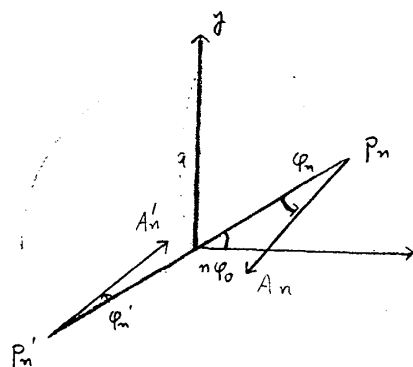


Fig. 2.

の形に表わすことができる。点 P_n, P'_n のまわりの base の回転角を $(\theta_n, \varphi_n), (\theta'_n, \varphi'_n)$ とおき、次の関係により古典スピン演算子 $S_n = (S_n^x, S_n^y, S_n^z)$ を導入する

$$S_n^x = l \sin \theta_n \cos \varphi_n, \quad S_n^y = l \sin \theta_n \sin \varphi_n, \quad S_n^z = l \cos \theta_n \quad (2.1)$$

すると inter-strand base-base interaction は次の形に書ける

$$2(S_n^x S_{n+1}^x + S_n^y S_{n+1}^y - S_n^z S_{n+1}^z) - 4(S_n^x + S_{n+1}^x) + \text{const} \quad (2.2)$$

これは一般化された Heisenberg spin Hamiltonian の形をしている。この式を用いて、我々の系のモデルハミルトニアンを次の形に与える

$$H = \sum_n \left[-J(S_{n+1}^x S_n^x + S_{n+1}^y S_n^y) - K S_{n+1}^z S_n^z - J'(S_{n+1}^x S_n^x + S_{n+1}^y S_n^y) - K' S_{n+1}^z S_n^z \right. \\ \left. + \lambda(S_n^x S_{n+1}^x + S_n^y S_{n+1}^y) - \mu S_n^z S_{n+1}^z - h(S_n^x + S_{n+1}^x) + A[(S_n^z)^2 + (S_{n+1}^z)^2] \right] \quad (2.3)$$

ここに、 J, K は base 間の stacking energy or inter-strand interaction energy, λ, μ は水素結合の energy or inter-strand interaction energy, h は B-form に生ずる local field energy, A は塩基が helical axis と垂直な面内で回転する傾向を取り入れるために導入された要方性エネルギーである。すると、このような塩基回転子モデルにおける塩基の構造おぼろげにミクスは次の式

$$\partial H / \partial \theta_n = 0, \quad \partial H / \partial \varphi_n = 0 \quad (\theta'_n, \varphi'_n \text{ についても同様の式}) \quad (2.4)$$

おとし

$$\dot{\theta}_n = (1/\hbar \theta_n) \partial H / \partial \varphi_n, \quad \dot{\varphi}_n = -(1/\hbar \theta_n) \partial H / \partial \theta_n \quad (\theta_n', \varphi_n' \text{ について同様} \text{ 式}) \quad (2.5)$$

と与えられる。

こゝに、簡単のために、 $A \gg J, K, \lambda, \mu, \hbar$ の場合のみを考察するに止める。すると、(2.5)の第二式より $\dot{\varphi}_n = 2A \omega \theta_n$, $\dot{\varphi}_n' = 2A' \omega \theta_n'$ が成り立ち、model Hamiltonian は次の平面回転子模型に reduce する

$$H = \sum_n \left[(I/2) (\dot{\varphi}_n^2 + \dot{\varphi}_n'^2) + V(\varphi_n, \varphi_n') \right] \quad I = 1/2A \quad (2.6)$$

$$V(\varphi_n, \varphi_n') = J[1 - \cos(\varphi_{n+1} - \varphi_n) + 1 - \cos(\varphi_{n+1}' - \varphi_n')] + v(\varphi_n, \varphi_n') \quad (2.7)$$

$$v(\varphi_n, \varphi_n') = \hbar(2 - \cos \varphi_n - \cos \varphi_n') - \lambda[1 - \cos(\varphi_n - \varphi_n')] \quad (2.8)$$

式(2.6)-(2.8)は明らかに、²⁾ *Fränkel-Kontrova* 模型の一般化と見る形をとりうる。こゝに示す。こゝに、主として、(2.6)-(2.8)より得られる結果についてのみ述べることにする。

§3. 平面回転子模型

この式(2.6)-(2.8)で表わされる *plane-rotator model* を特徴づけるものは、その on-site potential $v(\varphi_n, \varphi_n') = \hbar \bar{v}(\varphi_n, \varphi_n') \equiv \hbar[2 - \gamma - \cos \varphi_n - \cos \varphi_n' + \gamma \cos(\varphi_n - \varphi_n')]$ with $\gamma = \lambda/\hbar$ である。こゝにパラメータ γ の値により種々の形を取り得る。すなわち、この形により、このモデルにより、塩基の構造配列にどのような可能性があるか、どのような非群型塩基が可能であるかということを種々議論するこゝが出来る。model Hamiltonian (2.6) は元の model Hamiltonian (2.3) に対する著しい簡単化となつてゐるが、(2.6)式自体は可成複雑な力学系の性質を包含してゐる。そこで、更に簡単化を行つて、(2.6)の特別な場合

case (1)

$$\varphi_n = \varphi_n', \quad \bar{v}(\varphi_n, \varphi_n) = 2(1 - \cos \varphi_n) \quad (3.1)$$

case (2)

$$\varphi_n = -\varphi_n', \quad \bar{v}(\varphi_n, -\varphi_n) = 2(1 - \cos \varphi_n) - \gamma(1 - \cos 2\varphi_n) \quad (3.2)$$

を考へる。すると、case (1), case (2) は、それぞれ、discrete sine-Gordon 系、discrete double sine-Gordon 系における on-site potential と同じ形をとり得る。すなわち、塩基の構造配列は次の式

$$\sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) - \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1}) = g \sin \varphi_n \quad \text{for case (1)} \quad (3.3)$$

$$\sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) - \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1}) = g(\sin \varphi_n - \gamma \sin 2\varphi_n) \quad \text{for case (2)} \quad (3.4)$$

$$g = \hbar/J$$

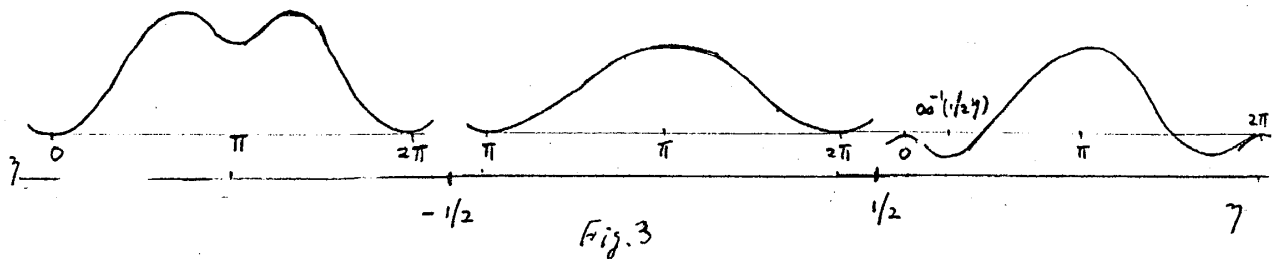
§3.3) に於て, その左辺 $\sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) - \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1})$ を $\varphi_{n+1} - \varphi_n$, $\varphi_n - \varphi_{n-1}$ が小さいとして $\varphi_{n+1} + \varphi_{n-1} - 2\varphi_n$ で近似すると, これは, 固体物理, フリッツ物理の分野で, しばしば, Aubry³⁾, Taylor, Chirikov⁴⁾ 等によって論じられた standard map 方程式と同じ形をしている. また, このモデルの系の dynamical な性質は次の式で決められる:

$$I \ddot{\varphi}_n = J [\sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) - \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1})] - h \sin \varphi_n \quad \text{for case (1)} \quad (3.5)$$

$$I \ddot{\varphi}_n = J [\sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) - \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1})] + \lambda \sin 2\varphi_n - h \sin \varphi_n \quad \text{for case (2)} \quad (3.6)$$

(3.3), (3.4), (3.5), (3.6) に対する通常の近似は, 連続体近似を用いて, 必ずしも sine-Gordon 方程式, double sine-Gordon 方程式に reduce することである.

このような近似は, この系の性質のある本質的な部分を見失わせることになる恐れがある. そこで, 我々は, 少なくとも (3.3), (3.4) については, 非線形差分方程式そのものを取扱うことにする.



case (1), case (2) について, 我々は特に case (2) のみに主として着目することにする. case (2) の on-site potential (3.2) は γ の値により種々の形をとり, Fig. 3 に示されているように $\gamma < -1/2$, $-1/2 < \gamma < 1/2$, $\gamma > 1/2$ により三つの形が存在することになる. この図より, $\gamma > 1/2$ の場合, 通常の B-form がこの model の ground state ではないことが分かる. また, $-1/2 < \gamma < 1/2$ の場合は case (1) と同じ形の on-site potential であることが分かる. 以下, このような base の平面回転体模型という見方を, DNA における塩基配列の構造とダイナミクスにつき論ずることにする.

§4. DNA における塩基配列の符号的ゆがみ

この節に於ては (3.4) 式の解につき論ずることにする. この式は次の形の mapping 方程式に書き換えることができる.

$$\sin W_{n+1} = \sin W_n + g(\sin \varphi_n - \gamma \sin 2\varphi_n) \quad (4.1a)$$

$$\varphi_{n+1} = \varphi_n + W_{n+1} \quad (4.1b)$$

(3.3) と同様に, (3.4) が解構時に解けないのは勿論であるが, (4.1) 式の数値解は (φ, ω) 空間のある点から出発し, 次に mapping を行うことにより求まることになる. (4.1) 式の解の定性的性質は次のようなものがある. パラメータ g の値が非常に小さい時には, λ の解の性質は最も可能な double sine-Gordon 方程式の場合の解に近い性質を持つ. 図 3 に示すような on-site potential の $-V$ の minimum λ_1 (二重 ~ 多重) 相違した他の minimum をつなぐ topological soliton に付随する構造が存在 (解が λ_1 に近づける). その一般の様相は次の如くである.

- (i) commensurate phase に対応する双曲的 ω 構相の固定点
- (ii) commensurate ω incommensurate 相と与える invariant trajectories
- (iii) 解構的曲線を表わさない点の集合に対応する chaotic な相

これらの様相の一般時特性は Kolmogorov, Arnold, Mozer (KAM) の理論により容易に推定できる. 即ち, g が小さい時, 連続体極限の下での可積分系における trajectory は, 若干の変形を受けるが, 存在することになる. g が増大して行くと, KAM trajectory は段々壊れていき, その代りに chaotic な相が現れ始めることになる. 数値的に興味ある点では, すべての invariant trajectory が消失する critical な g の値である. このような KAM 理論から予測される数値的結果の DNA の問題の興味と云うものは, $\varphi_n = \varphi'_n = 0 \pmod{2\pi}$ と云う解に対応する完全な B-torm の外に, DNA における局所的構造には, inter-strand potential $v(\varphi_n, -\varphi_n)$ の 2π 周期性に因り, commensurate ω incommensurate な値を持つ φ_n に対応する構造, および chaotic な構造に対応する塩基の配列が色々可能であることである.

このような定性的考察の結果を踏まえ (4.1) 式を数値的に解いた. 具体的な場合として, ここで $\gamma = -1, 0, 1/2, 2.0$ の各々に付いて $g = 0.1, 0.2, 0.3$ の場合を考察する. その結果を図 4 に示す. まず, 図 4a に示す $\gamma = 0.5$ の場合を考察しよう. Fig. 3 から明らかなように, (ω, φ) 座標に於いて点 $P_1(0, 0)$, $P_2(2\pi, 0)$ は exact な B-torm で λ_1 がエネルギーの absolute minimum (hyperbolic) point に当り, $P_3(\pi, 0)$ はすべての塩基が逆方向向きのエネルギー maximum point に当る. g の値が最も小さい場合 ($g = 0.1$), Fig. 4a より連続, 可積分系に存在する滑らかな invariant curve が殆ど全ての形を現れ始めることが分かる. この場合, この力学系は nearly integrable といつてよく, invariant curve は連続体極限でリットニに移行する点 P_1 と P_2 を結ぶ separatrix と多重周期相を表わす λ の外側にある invariant curve と island 及びその内側にある極大点 P_3 のまわりの invariant curve に大別される. その内側にある曲線群は極大点のまわりの ω に対応し, 所謂不安定相に対応するものと思われ.

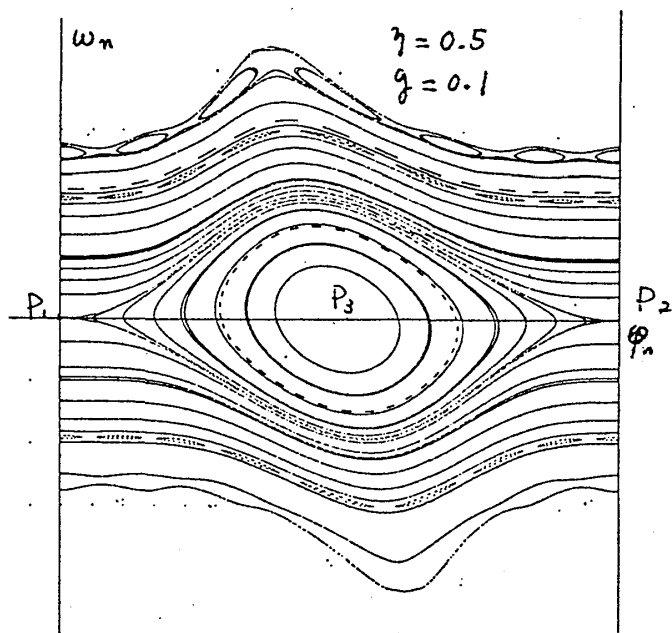


Fig. 4a1

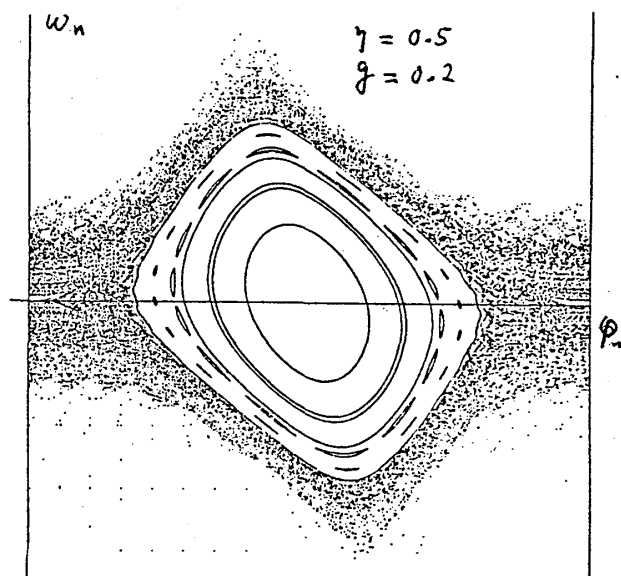


Fig. 4a2

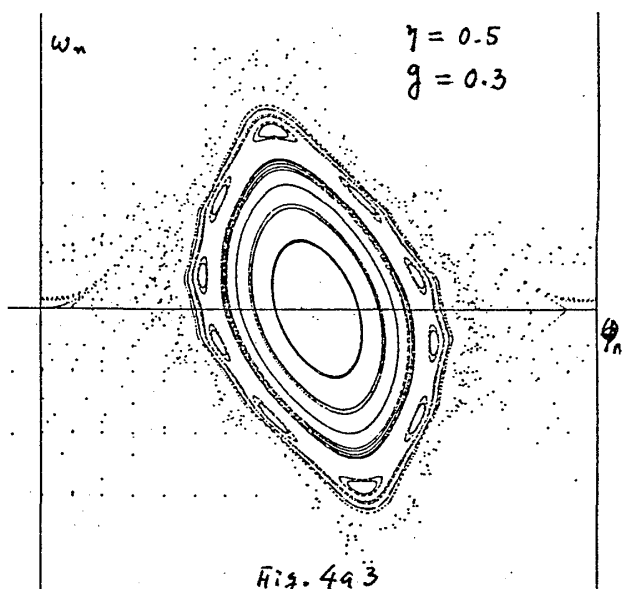


Fig. 4a3

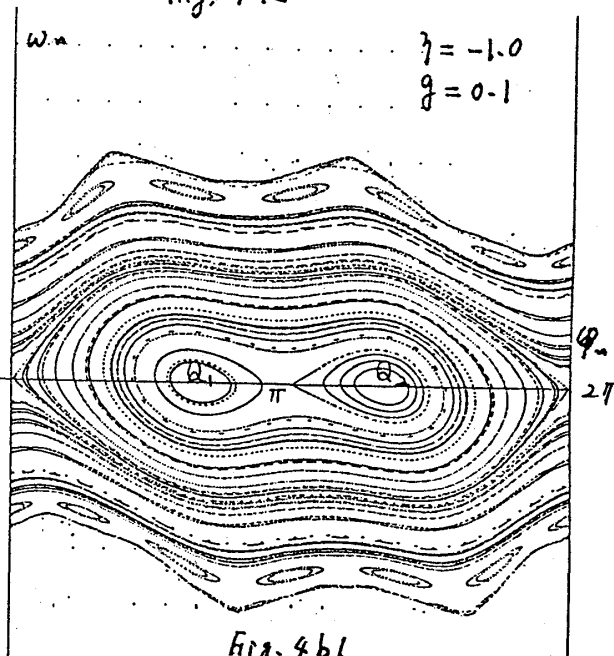


Fig. 4b1

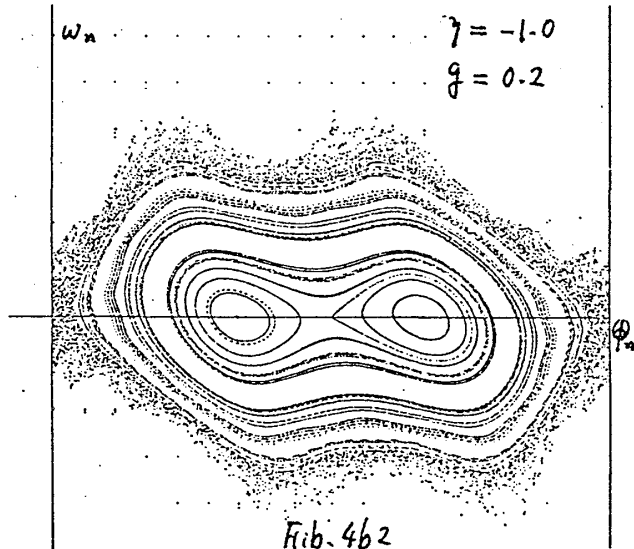


Fig. 4b2

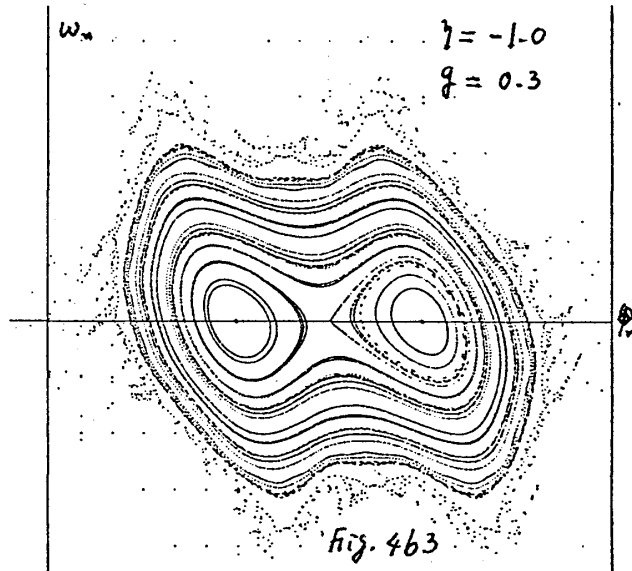


Fig. 4b3

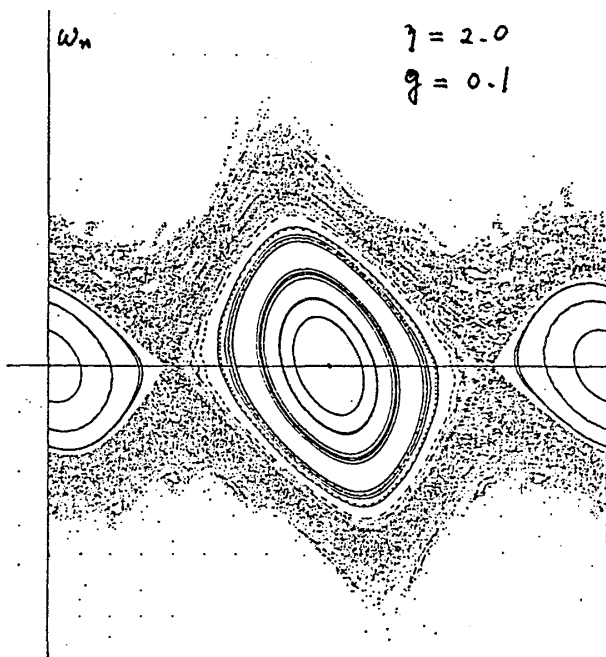


Fig. 4c1

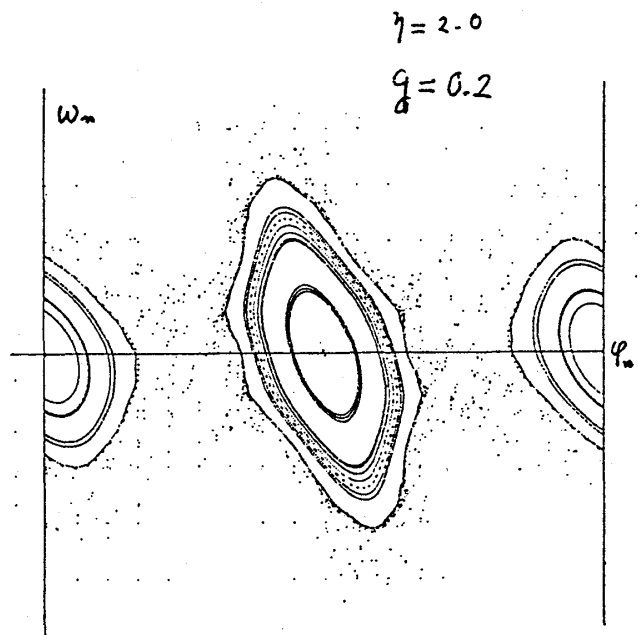


Fig. 4c2

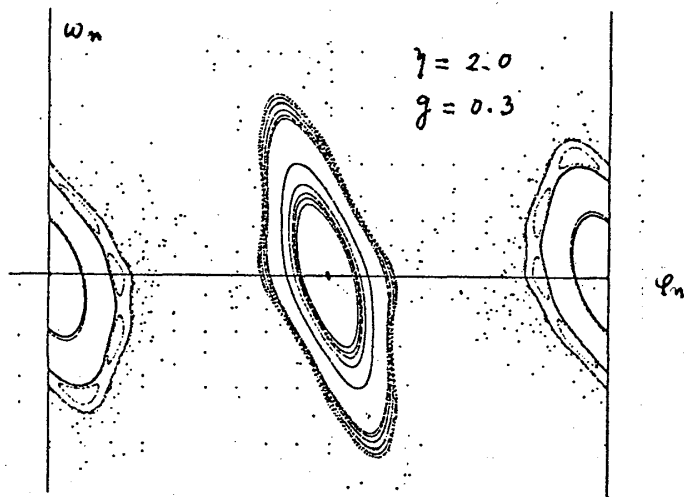


Fig. 4c3

Fig. 4c2 に見られるように、 g が増えれば separatrix 近傍の trajectory は消失し、それに代わり、iteration により得られる点の集まりは (w, φ) 空間の有限の領域を埋められることになる。これは chaotic phase である、これは塩基配列に randomness が現れ始めることに対応する。 g を更に小さくすると、状況は一見簡単になるように見える。即ち、Fig. 4c3 に於て示されるように、Fig. 4c2 に於て separatrix 近傍に現れた chaotic 相を占める点の集まりは著しく減少し、一見極大点 P_3 のまわりの trajectory は、それの包囲面積が漸次狭くなるものの非常に大きな変動を受けたりすることになる。この場合は、separatrix に若干の層層が見られる外は、許される chaotic phase は著しく減少するに過ぎない。Fig. 4a が現実の B-form をとる DNA に対応するのとすべし、此處に得られた数値計算の結果は、通常の、理想的な塩基配列 Li 以外に、DNA には、何所かに多種多様な構造のゆがみがあることが分かる。 $\gamma < -\frac{1}{2}$ の

場合は $\gamma = -1$ と例に取ったものが Fig. 4b7, また, $\gamma > 1/2$ の場合は $\gamma = 2$ と例に取ったものが Fig. 4c7 で示されているが, Fig. 4a の場合と似た状況が存在する。

先ず, $\gamma = -1$ の場合を考察する。Fig. 3 の最左端の図から明らかなように, このとき, $(0, 0)$, $(2\pi, 0)$ は absolute minimum point, $(\pi, 0)$ は local minimum point, $(\cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$, $(2\pi - \cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$ は maximum point であり, これは, 図4b1の θ_1 , θ_2 という点で示されている。Fig. 4a1 の場合と同様, $g = 0.1$ の場合, 連続体極限に於て存在する smooth invariant trajectory が尚存在し得ることが示されている。この図に於て, 点 $(0, 0)$, $(2\pi, 0)$ を結ぶ separatrix と点 θ_1 , θ_2 の近傍に存在する separatrix が, それぞれ, 2π -kink および bubble 解 (連続体極限での) に対応する。 g が増大すると (Fig. 4b2), $(0, 0)$, $(2\pi, 0)$ を結ぶ separatrix およびその近傍の trajectory は消失し, Fig. 4a2 の場合と同様 chaotic な相が出現する。極大点近傍の trajectory および bubble 解に対応する separatrix は余り影響を受けないことも同様である。 g が更に増大すると (Fig. 4b3) 状況は Fig. 4a3 の場合と似たものになる。

つぎ $\gamma = 2.0$ の場合を考察する。Fig. 3 の右端のものから明らかなように, この場合の極小点は $(\cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$, $(2\pi - \cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$, $(0, 0)$, $(2\pi, 0)$ が local maximum point, $(\pi, 0)$ は absolute maximum point である。この場合, $(\cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$ と $(2\pi - \cos^{-1}(1/2\gamma), 0)$ の間を結ぶ small kink と large kink が連続体極限の場合に存在するが, 図4c1より明らかな如く, $g = 0.1$ の場合, これらの separatrix および可積分系に於て存在する trajectory のうち, その separatrix 近傍にあるものは既に消失し chaotic な相が出現している。 g が 0.2 より 0.3 と増大するに従って生ずる変化の状況は $\gamma = 0.5$, $\gamma = -1.0$ の場合と同様である。

こゝで, エネルギーの local extremum と表わす多様な結果より, エネルギーの local minimum point に対応するパターン—即ち, 極小点近傍の chaotic な相, separatrix 等が實際上可能な DNA 中の metastable な塩基の配列に対応するものと考える。このように, DNA 中の塩基の配列には, 当初 Watson-Crick で提唱されたモデルの外に, DNA には多種多様な構造の局所ゆりぎが存在し得ることが分かる。このことの予備的考察は以前我々により行われた。⁵⁾

このような結果は現実の DNA に於て存在しているのであらうか。我々は, この仕事の計算が終了し英文原稿準備中に Dickerson の総合報告を見た。⁶⁾ それによると, 非常に短かい DNA に関する最近の X 線回折の精密な測定より, 多種類にわたる運動の自由度に於て, 構造上の局所的なゆりぎがあること, 然るも, このゆりぎは, ここでは論ぜられていない塩基の回転に付いては, 一着著しいことが述べられている。我々の理論では, DNA 中の塩基の局所的構造のゆりぎは, 非線型性⁷⁾と discreteness より生ずるが, 彼等は, base 数が一つの strand 当たり十数個の非常に短い DNA では, そのゆりぎが塩基の配列の不規則性により生ずるものと見て実験データの解析を行つて

§5. 連続体極限でのリリトニ

連続体極限の下で (3.5), (3.6) は、それぞれ、*sine-gordon equation*, *double sine-gordon* 方程式に移行する。ここでは、簡単のため、(3.6) のみを考察する。すると

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial z^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} = \frac{1}{\ell_0^2} (\sin \varphi - \gamma \sin 2\varphi) \quad (5.1)$$

$$c^2 = J a^2 / I, \quad \ell_0^2 = J a^2 / h \quad (5.2)$$

が得られる。ここで、strand 軸を z 軸に、 a を回転子 i が軸に固定されている点の間の距離、 ℓ_0 は kink の中を走らせる距離である。Fig. 3 に示されている 3 種類のポテンシャル関数より、我々はどのタイプのリリトニが存在（得るか）と云うことは容易に示すが、ここでは、それに対する詳細な議論は前面の都合上一切省略する。ここでは結果のみを示すことにする。Fig. 3 に示されている種類の *on-site potential* の形に対応して、解 $\varphi = \varphi(\gamma(z - vt)) \equiv \varphi(\xi)$ ($\gamma = [1 - (v/c)^2]^{-1/2}$; v : 速度) は

$$\tan \frac{\varphi}{2} = \begin{cases} \begin{cases} \pm (1-2\gamma)^{1/2} \operatorname{cosech}[(1-2\gamma)^{1/2} \xi] & \text{kink} \\ \pm (-2\gamma-1)^{-1/2} \cosh[(-2\gamma-1)^{1/2} \xi] & \text{bubble} \end{cases} & \text{for } \gamma < -1/2 \\ \begin{cases} \pm (1-2\gamma)^{1/2} \operatorname{cosech}[(1-2\gamma)^{1/2} \xi] & \text{kink} \\ \pm \sqrt{\frac{2\gamma-1}{2\gamma+1}} \coth\left(\sqrt{\frac{4\gamma^2-1}{8\gamma}} \xi\right) & \text{Large kink} \\ \pm \sqrt{\frac{2\gamma-1}{2\gamma+1}} \tanh\left(\sqrt{\frac{4\gamma^2-1}{8\gamma}} \xi\right) & \text{small kink} \end{cases} & \text{for } -1/2 < \gamma < 1/2 \\ \begin{cases} \pm \sqrt{\frac{2\gamma-1}{2\gamma+1}} \coth\left(\sqrt{\frac{4\gamma^2-1}{8\gamma}} \xi\right) & \text{Large kink} \\ \pm \sqrt{\frac{2\gamma-1}{2\gamma+1}} \tanh\left(\sqrt{\frac{4\gamma^2-1}{8\gamma}} \xi\right) & \text{small kink} \end{cases} & \text{for } \gamma > 1/2 \end{cases} \quad (5.3)$$

ここで得られたリリトニは、§4 で議論した DNA の中の *hore* の構造のゆがみが連続体極限の下で伝播するものに対応する。このような *moving structural fluctuation* も興味ある問題の一つであり、実際の DNA では構造の *discreteness* と塩基配列の非周期性のため、このような伝播し得る *local structural fluctuation* の可能性については、もっと興味がある。

References

- 1) S.W. Englander, M.R. Kallenbach, A.J. Heeger, J.A. Krumhansl and S. Litwin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **77** (1980), 7222.
- 2) J. Firenzel and T. Kontrova, *J. of Phys. (USSR)* **1** (1939), 139.
- 3) S. Aubry, *Physica* **7D** (1983), 240 and references cited therein.
- 4) B.V. Chirikov, *Phys. Rept.* **52** (1979), 263.
- 5) S. Takeno and S. Homma, *Prog. Theor. Phys.* **70** (1983), 308.
- 6) R.E. Dickerson, *Scientific American*, December 1983, 89.